

**This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- **BLACK BORDERS**
- **TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- **FADED TEXT**
- **ILLEGIBLE TEXT**
- **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- **COLORED PHOTOS**
- **BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS**
- **GRAY SCALE DOCUMENTS**

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

## ⑫ 公開特許公報 (A)

昭60-197686

⑬ Int. Cl.

C 07 D 471/04  
// A 61 K 31/435

識別記号

1 1 4  
A D Z

庁内整理番号

6664-4C  
6664-4C

⑭ 公開 昭和60年(1985)10月7日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全 6 頁)

⑮ 発明の名称 1, 8-ナフチリジン誘導体

⑯ 特願 昭59-53159

⑯ 出願 昭59(1984)3月19日

⑰ 発明者 早川 勇夫 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

⑰ 発明者 今村 正純 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

⑰ 発明者 金谷 直明 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬中央研究所内

⑰ 出願人 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋3丁目14番10号

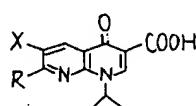
## 明細書

## 1. 発明の名称

1, 8-ナフチリジン誘導体

## 2. 特許請求の範囲

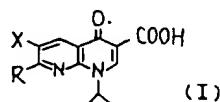
一般式



(式中 R は置換基を有することもある環状アミノ基を意味する。但し、8-置換-1-ビペラジニル基を除く。X はハロゲン原子を意味する。) で表わされる化合物

## 3. 発明の詳細な説明

本発明は、新規かつ極めて優れた抗菌活性を有する一般式(I)



(式中 R は置換基を有することもある環状アミノ基を意味する。但し、8-置換-1-ビペラジニル基を除く。X はハロゲン原子を意味する。)

で表わされる 1,8-ナフチリジン誘導体及びその薬理学的に許容される塩に関する。

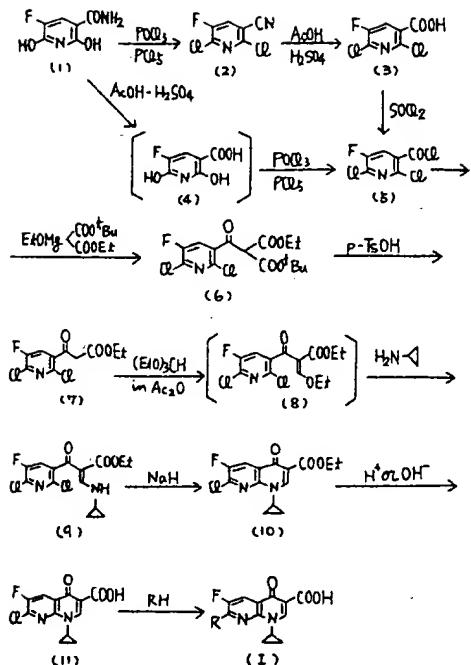
ここで環状アミノ基の具体例としては、1-ビペラジニル、4-アルキル-1-ビペラジニル、8-ヒドロキシ-1-ビロリジニル、8-アミノ-1-ビロリジニル、1-ホモビペラジニル等を挙げることができる。

薬理学的に許容される塩の例としては、塩酸、硫酸、メタンスルфон酸の如き無機酸、もしくは有機酸との塩又はカルボン酸のナトリウム塩やカリウム塩、カルシウム塩の如きアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の塩が挙げられる。

本発明の 1,8-ナフチリジン誘導体は対応するキノリン誘導体と比較し有意に高い脂溶性を示し、良好な経口吸収が期待できる。

本発明化合物の合成法の例を反応式で示す。

特開昭60-197686 (2)



公知化合物である 2,6-ジヒドロキシ-8-フルオロピリジン-5-カルボン酸アミド(1)を

コチニルアクリル酸エチルエステル(8)とした後単離、精製することなく、ジクロルメタンに転溶し、室温下シクロプロピルアミンを加えると対応する 8-シクロプロピルアミノ体(9)となる。これを無水ジオキサンに溶解し、水素化ナトリウムを加え 5~30 分還流し、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、原料化合物の 7-クロル-1-シクロプロピル-8-フルオロ-1,4-ジドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-8-カルボン酸エチルエステル(10)を得る。この化合物(10)を酸又はアルカリ性の条件下加水分解して対応するカルボン酸(3)とした後環状アミンと反応させ、目的化合物(1)に誘導することができる。

次に本発明化合物の抗菌活性を示す。なお、試験方法は日本化学療法学会指定の方法に準じた。

硫酸-酢酸で加水分解して得られるカルボン酸(4)を単離、精製することなく、オキシ塩化リン-五塩リンで処理すると、2,6-ジクロル-8-フルオロピリジン-5-カルボン酸クロリド(6)を得る。又、酸クロリド(6)は、公知の 2,6-ジクロル-8-フルオロピリジン-5-カルボニトリル(2)を加水分解して対応するカルボン酸(3)とし、次いでチオニルクロライドとベンゼン中温流することによっても得ることができる。酸クロリド(6)をマグネシウムエトキシドとマロン酸エチル第三級ブチルから合成したエトキシマグネシウムマロン酸エチル第三級ブチルに加え、2,6-ジクロル-5-フルオロニコチニルマロン酸エチル第三級ブチル(8)を得、これを触媒量の 2-トルエンスルホン酸と 8~5 時間ベンゼン中で還流すると 2,6-ジクロル-5-フルオロニコチニル酢酸エチルエステル(7) (ケトエノールの混合物)を与える。これをオルトギ酸エチルと無水酢酸中で反応させて、8-エトキシ-2-(2,6-ジクロル-5-フルオロニ

表：最小発育阻止濃度 (MIC) (μg/ml)

	16.1	16.2	16.3	16.4	16.5	16.6
E. コリ, NIHJ	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05
Sh. フルキシニリ, 2a5508	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	0.10
Pr. ブルガリス, 8167	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	0.10
Pr. ミラビリス, 1287	≤0.05	≤0.05	≤0.05	≤0.05	0.10	0.20
Se. マルセッセンス, 18001	≤0.05	≤0.05	0.10	≤0.05	0.10	0.20
Ps. エルギーナ, 2068	0.10	≤0.05	0.39	0.39	0.20	0.78
Ps. エルギーナ, 2128	0.10	≤0.05	0.39	0.20	0.10	0.39
Ps. エルギーナ, 2181	0.10	0.10	0.78	0.39	0.20	0.78
Ps. セバシア, ID1540	8.18	0.89	0.39	1.56	0.78	0.78
Ps. マルトイリ, ID1275	0.78	0.89	0.89	0.89	1.56	0.39
S. アウレウス, Smith	0.89	0.10	≤0.05	0.20	0.89	0.89
S. エビデンミディス, 66556	0.89	0.10	0.10	0.89	0.39	0.89
Str. ピオゲネス, G-86	8.25	0.78	1.56	8.25	12.5	6.25
Str. フェカリス, ATCC19438	1.80	0.89	0.89	8.18	6.25	6.25

16.1 実施例(1)の化合物

16.2 実施例(2)の化合物

16.3 実施例(3)の化合物

16.4 実施例(4)の化合物

16.5 実施例(5)の化合物

16.6 実施例(6)の化合物

特開昭60-197686 (3)

次に参考例および実施例により本発明化合物を説明する。

参考例

(1) 2,6-ジクロロ-3-フルオロビリジン-5-カルボニトリル(2)1.2gを酢酸6.0mL、水6.8mL、硫酸5.8mLの混液に加え、18時間還流する。反応後、水200mLを加え、酢酸エチル15.0mLで3回抽出し、抽出液を飽和食塩水100mLで洗浄後、芒硝乾燥し、溶媒を留去し、2,6-ジクロル-3-フルオロビリジン-5-カルボン酸(3)0.8gを結晶性粉末として得る。

NMR:  $\delta$  CDCl<sub>3</sub>  
ppm  
8.10 (1H, d, J=8.0 Hz, aromatic H)  
9.02 (1H, b-s, -COOH)

(2) このカルボン酸(3)0.8gに塩化チオニル5mL、ベンゼン6.0mLを加え、1時間還流する。冷後、溶媒を留去して得られた残渣にベンゼンを加え搅拌した後、上澄のベンゼンを除く操作を2回繰返し、脱クロライド(6)を油状物として得る。

留去し、残渣に冰水10mLを加え、炭酸水素ナトリウムを加えて中和し、大量のクロロホルムで抽出する。芒硝乾燥後、溶媒を留去して得られる残渣を単離精製することなく、オキシ塩化リジン5mL-五塩化リジン1gの混合物に加え、3時間還流し、冷後、溶媒を減圧留去する。得られた残渣にベンゼン2.0mLを加えて搅拌し、上澄のベンゼンを除く操作を3回繰返し、2,6-ジクロル-3-フルオロビリジン-5-カルボン酸クロライド(6)2.2gを得る。

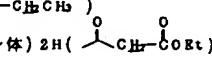
(4) 2,6-ジクロル-5-フルオロニコチニルマロン酸エチル第三級ブチル(6)3.4gにp-トルエンスルホン酸15.0mL、脱水ベンゼン100mLを加えて3時間還流後、溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(60g)を用いて精製し、ベンゼン溶出物として2,6-ジクロル-5-フルオロニコチニルマロン酸エチルエステル(7)2.8gを得る。

NMR:  $\delta$  CDCl<sub>3</sub>  
ppm  
1.85 (8H, t, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)

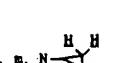
得る。これをエーテル20mLに溶解し、マロン酸エチル第三級ブチル8.67g、マグネシウムエトキシド2.2gをエーテル40mL中で1時間還流した後、室温に戻して得られる溶液中に徐々に滴下する。滴下後15分間還流し、再び室温に戻し、水を加え、硫酸でpH<4とした後エーテルと分配、さらに水層をエーテル100mLで3回抽出する。エーテル抽出液を合わせ、飽和食塩水で洗った後芒硝で脱水し、エーテルを留去すると2,6-ジクロル-5-フルオロニコチニルマロン酸エチル第三級ブチル(6)3.4gを油状物として得る。

NMR:  $\delta$  CDCl<sub>3</sub>  
ppm  
1.48, 1.68 (第三級ブチルが2種類)  
7.48 (1H, d, ビリジン核H)

(3) 2,6-ジヒドロキシ-3-フルオロビリジン-5-カルボン酸アミド(1)8.1g(又は、2,6-ジヒドロキシ-5-フルオロニコチニン酸アミド)を酢酸10mL、水1mL、硫酸5mLの混液に加え、一夜還流する。冷後、溶媒を減圧

4.28 (2H, q, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)  
4.08 & 5.80 (エノール体) 2H (  )  
7.78 (1H, d, J=8Hz, ビリジンH)

(5) この $\beta$ -ケトエステル体(7)2.2gにオルトギ酸エチル1.8g、無水酢酸4.0mLを加え15分加熱還流した後、溶媒を減圧留去し、得られた粗製のエトキシメチレン(8)を単離精製することなく、ジクロルメタン30mLを加え、氷冷下搅拌しつつシクロプロピルアミン500mLのジクロルメタン溶液5mLを滴下する。室温に戻し20分搅拌し、溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲル20のクロマトを用いて精製し、3%酢酸エチル/ベンゼン溶出物として3-シクロプロピルアミノ-2-(2,6-ジクロル-5-フルオロニコチニル)アクリル酸エチルエステル(9)1.8gを得る。

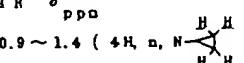
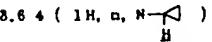
NMR:  $\delta$  CDCl<sub>3</sub>  
ppm  
0.8~1.0 (4H, t,  )  
1.08 (8H, t, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)  
8.00 (1H, d, N- )

特開昭60-197686 (4)

4.0 2 ( 2H, q, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> )

8.2 1 ( 1H, d, J=13Hz, ピリジン )

(6) この化合物(9) 6.90m<sup>2</sup>を水素化ナトリウム 1.05m<sup>2</sup> ( 5.0% oil dispersion )のジオキサン 混合液 2.0m<sup>2</sup>に加え、10分間温流すると、反応液は赤色に着色する。室温に戻し、冰水 5.0m<sup>2</sup>中に注ぎ、希塩酸性 ( pH < 3 ) としクロロホルム 5.0 × 3m<sup>2</sup>で抽出、芒硝乾燥後溶液を留去し、残渣をシリカゲル 1.0g のカラムで精製し、クロロホルム溶出物として 7-クロル-1-シクロプロビル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸エチルエステル(10)を得、エタノールから再結晶すると無色針状品 ( 融点 175 ~ 176.5°C ) の 0.0270m<sup>2</sup>を得ることができる。

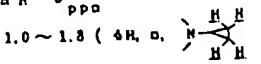
NMR  $\delta$ <sub>CDCl<sub>3</sub></sub>  
ppm  
0.9 ~ 1.4 ( 4H, d, N- )  
1.4 0 ( 3H, t, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> )  
3.6 4 ( 1H, d, N- )  
4.6 0 ( 2H, q, J=7Hz, -CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> )

計算値 C 50.19, H 2.98, N 9.75

分析値 C 50.13, H 3.18, N 9.50

#### 実験例 1

7-クロル-1-シクロプロビル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(11) 1.00m<sup>2</sup>に無水ピペラジン 1.50m<sup>2</sup>, ピリジン 8m<sup>2</sup>を加えて 60°C で 30 分、加熱反応する。反応後溶液を減圧留去し、残液にエタノールを加えて結晶化し、結晶を濾取、エタノールで洗浄する。結晶を乾燥後、エタノール-アンモニア水混液に溶解し、活性炭 1.00m<sup>2</sup>を加えて濾過し、濾液を濃縮し、析出晶を濾取、乾燥し、1-シクロプロビル-6-フルオロ-7-(1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 0.5m<sup>2</sup> ( 融点 251 ~ 256°C ( 分解 ) ) を得る。

NMR  $\delta$ <sub>DMSO-4d</sub>  
ppm  
1.0 ~ 1.8 ( 4H, d, N- )

8.4 2 ( 1H, d, J=8Hz, Aroma C<sub>6</sub>-H )

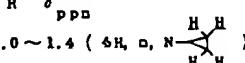
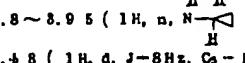
8.6 4 ( 1H, s, C<sub>2</sub>-H )

元素分析値 C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>FC<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として

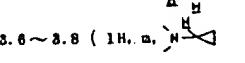
計算値 C 56.12, H 3.89, N 9.01

分析値 C 56.31, H 3.87, N 9.00

(7) このエステル(8) 8.50m<sup>2</sup>を酢酸-塩酸 ( 1 : 1 ) 2.0m<sup>2</sup>の混液に加え 1.5 時間温流する。反応後溶液を減圧濃縮 ( 5 ~ 1.0m<sup>2</sup> ) し、水 2.0m<sup>2</sup>を加え析出晶を濾取し、水、エタノール、エーテルで順次洗浄し、エタノールから再結晶し、融点 223 ~ 224°C を示す 7-クロル-1-シクロプロビル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(12) 2.60m<sup>2</sup>を得る。

NMR  $\delta$ <sub>CDCl<sub>3</sub></sub>  
ppm  
1.0 ~ 1.4 ( 6H, d, N- )  
3.8 ~ 3.9 5 ( 1H, d, N- )  
8.4 8 ( 1H, d, J=8Hz, C<sub>6</sub>-H )  
8.9 6 ( 1H, s, C<sub>2</sub>-H )

元素分析値 C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>FC<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として

2.8 ~ 3.0 ( 4H, d, H- )  
3.6 ~ 3.8 ( 1H, d, N- )

3.7 ~ 3.9 ( 4H, d, H- )  
8.0 6 ( 1H, d, J=14Hz, Aro. C<sub>6</sub>-H )  
8.6 2 ( 1H, s, C<sub>2</sub>-H )

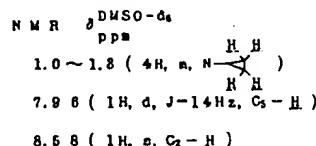
元素分析値 C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>FC<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>として

計算値 C 57.82, H 5.15, N 16.86  
分析値 C 57.68, H 5.22, N 16.58

#### 実験例 2

7-クロル-1-シクロプロビル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(11) 1.50m<sup>2</sup>に 3-第三級ブトキシカルボニルアミノピロリジン 2.00m<sup>2</sup>およびピリジン 8m<sup>2</sup>を加え 60°C で 30 分加熱反応した後、溶液を留去し、残渣にアルコールを加えて結晶化して濾取し、エタノール次いでエーテルで充分洗浄し、7-(3-第三級ブトキシカルボニルアミノ-1-ピロリジニル)体を得る。このものを前回することな

く、トリフルオロ酢酸 10 ml およびアニソール 200 ml の混液に加えて室温下 1 時間攪拌した後溶媒を減圧留去し、残留物にメタノール-炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、析出している結晶を濾取し、エタノールで充分洗った後次いでエーテルで洗い乾燥する。得られた結晶を淡アンモニア水 10 ml に溶解し、活性炭 100 mg を加えて濾過し、濾液を加熱濃縮し、無色針状晶の 7-(3-アミノ-1-ピロリジニル)-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 90 mg (融点 243 ~ 248°C (分解))を得る。



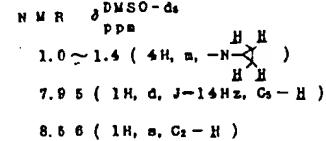
元素分析値 C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

計算値 C 57.82, H 5.15, N 16.86

分析値 C 57.58, H 5.26, N 16.76

#### 実施例 3

7-クロル-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 (II) 100 mg に 8-ハイドロキシピロリジン 150 mg, ピリジン 10 ml を加え、60°C, 30 分反応させた後、減圧にて溶媒を留去する。得られた残渣にエタノールを加えて結晶化させ、結晶を濾取、アルコール、次いでエーテルで充分洗い乾燥する。この結晶をエタノール-アンモニア水の混液に溶解し、活性炭処理し、濾過した母液を加熱濃縮し、析出晶を濾取、乾燥し、85 mg の 1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 (融点 > 300°C)を得る。



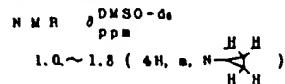
元素分析値 C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

計算値 C 56.89, H 5.02, N 12.48

分析値 C 57.06, H 4.78, N 12.68

#### 実施例 4

7-クロル-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 (II) 100 mg に N-メチルピペラジン 150 mg, ピリジン 10 ml を加え、60°C で 1 時間加熱攪拌する。反応後溶媒を減圧留去し、残渣をエタノール、次いでエーテルで充分洗浄し乾燥、得られた結晶をエタノール-アンモニア水の混液に溶解し、活性炭を加え濾過し、濾液を加熱濃縮して析出する結晶を濾取すると、1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(4-メチル-1-ピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 100 mg の淡黄色結晶を得る (融点 244 ~ 245°C)。



8.06 (1H, d, J=14Hz, C<sub>8</sub>-H)

2.24 (8H, s, CH<sub>3</sub>-N-CH<sub>2</sub>-)

元素分析値 C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>として

計算値 C 58.96, H 5.52, N 16.18

分析値 C 59.08, H 5.58, N 16.18

#### 実施例 5

7-クロル-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 (II) 70 mg に ホモピペラジン 150 mg, ピリジン 5 ml を加え 80°C 1 時間攪拌する。反応後溶媒を減圧留去し、残渣を少量の水、エタノール、エーテルで 2 回ずつ順次洗浄し乾燥する。得られた結晶をエタノール 10 ml に溶解し、濃アンモニアを過剰加えて溶解し、活性炭処理した後濾過し、得られた濾液を加熱濃縮し、析出晶を濾取乾燥すると、1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(1-ホモピペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 70 mg (融点 246 ~ 247°C (分解))を得る。

特開昭60-197686(8)

る。

元素分析値  $C_{17}H_{19}FN_4O_3$  として

計算値 C 58.96, H 5.53, N 16.18

分析値 C 58.85, H 5.57, N 16.10

元素分析値  $C_{18}H_{21}FN_4O_3$  として

計算値 C 59.99, H 5.87, N 16.56

分析値 C 59.67, H 5.78, N 16.55

#### 実験例 6

7-クロル-1-シクロプロピル-6-フルオロ-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸(II) 100mg に N-メチルホモビペラジン 150mg, ピリジン 10ml を加え, 60°C, 1 時間攪拌する。冷後溶液を減圧留去し, 少量の水, エタノール-エーテル (1:4), エーテルで 2 回ずつ順次洗浄し, 得られた淡黄色粉末を乾燥後, エタノール-アンモニア水に溶解し, 活性炭処理した後濾過し, 滤液を加熱濃縮して得られる結晶を濾取, 乾燥。

1-シクロプロピル-6-フルオロ-7-(N-メチル-1-ホモビペラジニル)-1,4-ジヒドロ-4-オキソ-1,8-ナフチリジン-3-カルボン酸 90mg (融点 247~257°C (分解, 不鮮明)) を得る。